

视网膜色素变性的视网膜电图与光学相干断层扫描的观察分析

底煜, 周雅丽, 赵芳, 郑坤, 陈晓隆

作者单位: (110004) 中国辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属盛京医院眼科

作者简介: 底煜, 女, 博士, 研究方向: 眼底病、眼外伤。

通讯作者: 陈晓隆, 男, 博士, 教授, 主任, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底病、眼外伤。 zhangyiou78@126. com

收稿日期: 2011-03-08 修回日期: 2011-06-27

• KEYWORDS: retinitis pigmentosa; global electroretinogram; multifocal electroretinogram; optical coherence tomography

Di Y, Zhou YL, Zhao F, et al. Characteristics of electroretinogram and optical coherence tomography in retinitis pigmentosa. *Guoji Yanke Zazhi (Int J Ophthalmol)* 2011; 11(8): 1347-1349

Characteristics of electroretinogram and optical coherence tomography in retinitis pigmentosa

Yu Di, Ya-Li Zhou, Fang Zhao, Kun Zheng, Xiao-Long Chen

Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Correspondence to: Xiao-Long Chen. Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. zhangyiou78@126. com

Received: 2011-03-08 Accepted: 2011-06-27

Abstract

• AIM: To observe the characteristics of the images of global electroretinogram (ERG), multifocal electroretinogram (mfERG) and optical coherence tomography (OCT) performed on the patients with retinitis pigmentosa (RP) and its clinical significance.

• METHODS: Fifteen RP patients (30 eyes) and fifteen normal control subjects (30 eyes) were tested with global ERG, mfERG and OCT. The data were processed with software SPSS.

• RESULTS: Global ERG showed the latency of b wave was significantly prolonged and its amplitude was significantly reduced in the RP group compared with normal control group. The response densities of five ring areas in RP were decreased while the latencies of ring 3, ring 4 and ring 5 were significantly prolonged compared with normal control group by mfERG. The retinal thickness of the macula was decreased compared with normal control group. Normal refractive image of thickness disappeared at fovea among the patients, but the difference was not significant.

• CONCLUSION: ERG can provide more information to evaluate the macular and periphery retina function effectively. OCT images in RP patients establish a correlation between known pathologic retina with RP and features evident on OCT.

摘要

目的: 观察视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 的全视野视网膜电图 (global electroretinogram, ERG)、多焦视网膜电图 (multifocal electroretinogram, mfERG) 及视网膜光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 的图像特征及临床意义。

方法: 对临床确诊的 RP 患者组 15 例 30 眼和正常对照组 15 例 30 眼进行全视野 ERG, mfERG 与 OCT 检查, 并对数据进行统计分析。

结果: RP 患者组全视野 ERG 显示 b 波潜伏期与正常对照组相比显著延长且 b 波振幅与正常对照组相比显著降低; mfERG 各环的反应密度均低于正常对照组, 且有显著性差异, 3~5 环的潜伏期与正常对照组相比显著延长。RP 患者组 OCT 显示视网膜黄斑中心凹厚度平均值低于正常对照组, 但二者比较, 差异无统计学意义。

结论: ERG 可有效评价 RP 患者黄斑区及周边视网膜的功能, RP 患者 OCT 断层扫描像与其已知的视网膜病变特点相一致。

关键词: 视网膜色素变性; 全视野视网膜电图; 多焦视网膜电图; 光学相干断层扫描

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5123. 2011. 08. 012

底煜, 周雅丽, 赵芳, 等. 视网膜色素变性的视网膜电图与光学相干断层扫描的观察分析. 国际眼科杂志 2011; 11(8): 1347-1349

0 引言

视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 是一种严重的致盲性眼病, 全球约有 150~200 万人患有此病。它以进行性夜盲、视野向心性缩小和视力下降为主要主观症状; 以眼底色素紊乱、视网膜血管变细、视盘蜡黄视神经萎缩等为客观体征。RP 早期患者或携带者, 即使他们眼底尚未显示 RP 的特征性改变, 全视野视网膜电图 (global electroretinogram, ERG) 检查已记录不到波形或波形振幅明显降低^[1], 但不能确定病变的局部区域和部位, 多焦视网膜电图 (multifocal electroretinogram, mfERG) 能对视网膜的局部区域进行定量和定性的视网膜功能分析^[2]。本文通过对 RP 患者进行 ERG 检查, 并利用视网膜光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 进行视网膜神

经纤维层扫描,探讨 RP 患者全视野 ERG, mfERG 检测的特点及 OCT 扫描结果与其病理改变的相关性和临床意义。

1 对象和方法

1.1 对象

1.1.1 RP 组 选取 15 例 30 眼经临床确诊的 RP 患者,包括临床症状、眼底检查和典型视野改变,其中一部分患者有家族史。其中男 9 例,女 6 例,年龄 16 ~ 60(平均 38.25 ± 12.45)岁,裸眼或矫正视力为 0.01 ~ 0.9(平均 0.4 ± 0.1)。研究对象纳入标准:(1)无屈光间质混浊。(2)患眼裸眼或矫正视力 ≥ 0.01,中心固视。(3)除 RP 外,无影响视网膜和脉络膜的其他眼底病变。(4)无内眼手术史和外伤史,无严重的肾功能不全及脑梗死病史,配合状况好。

1.1.2 正常对照组 体检志愿者 15 例 30 眼,男 8 例,女 7 例,年龄 18 ~ 62(平均 39.50 ± 11.25)岁,裸眼均为 1.0 以上。入选标准:(1)无屈光不正及屈光间质混浊。(2)无糖尿病、高血压等可能导致眼底改变的慢性全身性疾病。(3)既往无任何眼科手术史。本研究均得到 RP 患者的书面知情同意及正常受试者的口头知情同意。

1.2 方法

1.2.1 全视野 ERG 检查 采用 RETIport 视觉电生理系统(德国 ROLAND 公司)测量全视野 ERG。系统采用 Ganzfeld 全视野刺激器对整个视网膜进行闪光刺激,按照 ISCEV 的标准测量方法,分别测量暗适应 0.01ERG(视杆细胞反应)、暗适应 3.0ERG(最大混合视杆-视锥细胞反应)、暗适应 3.0 震荡电位、明适应 3.0ERG(视锥细胞反应)及明适应 3.0 闪烁光反应(明适应 30Hz 闪烁光反应)五项反应的潜伏期(刺激开始至该波起始的时间,单位 ms)及振幅。角膜电极为 Jet 电极,皮肤电极为 Ag-AgCl 电极。刺激参数:刺激光强 3.0(cd · s)/m²,白光刺激,叠加 3 次,通频带 1 ~ 500Hz。

1.2.2 mfERG 检查 采用 RETIport 视觉电生理系统(德国 ROLAND 公司)测量 mfERG。刺激器采用高亮度的黑白监视器,刺激图形为随离心度增加而增大的六边形阵列,共有 61 个刺激单元,以十字交叉为固视点,位于中心六边形内。角膜电极为 Jet 电极,皮肤电极为 Ag-AgCl 电极。刺激参数:放大器放大 10 万倍,通频带 3 ~ 300Hz,反应采样频率 102Hz,刺激分 8 段进行,每段刺激时间 47s,刺激视野以黄斑为中心约 30°。计算机对原始波形进行相关分析,得出 61 个局部反应波,并将其解析成以中心凹为中心的同心圆排列的五环反应图,自内至外分别为 1 ~ 5 环。以第一个负波为 N1 波,第一个正波为 P1 波,按规定区域获取各区的 N1, P1 波反应密度(反应振幅除以刺激单元面积所得,单位为 nV/deg²)和潜伏期(刺激开始至该波起始的时间,单位 ms)。

1.2.3 OCT 检查 采用 Zeiss-Humphrey 公司生产的 OCT 仪进行检查。检查参数为扫描深度 2mm,扫描宽度 5 ~ 7mm,图像像素 500 × 500,分辨率 10μm。扫描方式为水平或垂直扫描黄斑中心凹。扫描方向为水平扫描从左至右,垂直扫描从上至下。分别测量 RP 黄斑中心凹的视网膜厚度。对黄斑中心凹扫描图像进行形态学分析并应用视网膜厚度分析软件(软件版本 A4)进行图像的微米级测量。

统计学分析:采用 SPSS13.0 软件包进行统计学分析。

表 1 两组 b 波比较

| b 波 | RP 组 | 正常对照组 | t | P |
|---------|---------|----------|-------|-------|
| 潜伏期(ms) | 49 ± 6 | 42 ± 5 | 4.36 | <0.05 |
| 振幅(μV) | 89 ± 53 | 345 ± 35 | 24.45 | <0.05 |

表 2 两组各环 N1 波反应密度的比较

| 环 | RP 组 | 正常对照组 | t | P |
|-----|-------------|-------------|------|-------|
| 环 1 | 44.5 ± 21.5 | 73.8 ± 21.8 | 1.25 | <0.05 |
| 环 2 | 24.1 ± 10.5 | 35.6 ± 15.6 | 1.17 | <0.05 |
| 环 3 | 16.8 ± 12.6 | 23.5 ± 12.6 | 1.62 | <0.05 |
| 环 4 | 10.9 ± 2.5 | 16.5 ± 5.8 | 1.35 | <0.05 |
| 环 5 | 8.6 ± 1.8 | 14.9 ± 4.7 | 1.24 | <0.05 |

表 3 两组各环 P1 波反应密度的比较

| 环 | RP 组 | 正常对照组 | t | P |
|-----|-------------|--------------|------|-------|
| 环 1 | 57.8 ± 12.6 | 130.8 ± 20.5 | 0.79 | <0.05 |
| 环 2 | 35.8 ± 9.8 | 89.5 ± 14.8 | 0.37 | <0.05 |
| 环 3 | 25.2 ± 9.4 | 56.9 ± 10.7 | 2.42 | <0.05 |
| 环 4 | 18.7 ± 10.4 | 38.8 ± 8.9 | 2.35 | <0.05 |
| 环 5 | 13.6 ± 7.9 | 33.6 ± 10.5 | 1.78 | <0.05 |

表 4 两组各环 N1 波潜伏期的比较

| 环 | RP 组 | 正常对照组 | t | P |
|-----|------------|------------|------|-------|
| 环 1 | 19.6 ± 3.2 | 20.5 ± 4.9 | 1.28 | >0.05 |
| 环 2 | 21.3 ± 1.9 | 21.7 ± 3.6 | 0.57 | >0.05 |
| 环 3 | 21.5 ± 2.4 | 20.4 ± 2.2 | 1.57 | <0.05 |
| 环 4 | 22.9 ± 1.7 | 20.8 ± 1.3 | 2.14 | <0.05 |
| 环 5 | 21.8 ± 1.4 | 18.4 ± 1.4 | 2.45 | <0.05 |

表 5 两组各环 P1 波潜伏期的比较

| 环 | RP 组 | 正常对照组 | t | P |
|-----|------------|------------|------|-------|
| 环 1 | 50.6 ± 2.6 | 44.2 ± 1.9 | 0.52 | >0.05 |
| 环 2 | 40.7 ± 3.2 | 39.5 ± 2.6 | 0.45 | >0.05 |
| 环 3 | 40.2 ± 2.8 | 38.3 ± 1.9 | 1.58 | <0.05 |
| 环 4 | 40.1 ± 2.7 | 38.6 ± 2.6 | 2.34 | <0.05 |
| 环 5 | 45.6 ± 3.1 | 39.2 ± 2.9 | 2.52 | <0.05 |

所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各样本均数的数据资料经 Kolmogorov-Smirnov 法检验和 Levene 检验后证实为正态性分布且方差齐,两组均数比较采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RP 组患者眼与正常对照组眼全视野 ERG 比较 RP 组与正常对照组相比 b 波的潜伏期明显延长,振幅显著降低,甚至未能引出,均有显著性差异(表 1)。

2.2 RP 组患者眼与正常对照组眼 mfERG 比较 RP 患者组的 mfERG 各环 N1, P1 波反应密度值均低于正常对照组,且有显著性差异($P < 0.05$,表 2,3)。RP 患者组 N1, P1 波 3 ~ 5 环的潜伏期与正常对照组相比显著延长($P < 0.05$,表 4,5)。

2.3 RP 组患者眼与正常对照组眼黄斑中心凹视网膜厚度比较 RP 患者视网膜黄斑中心凹厚度(121.6 ±

20.89 μm)与正常对照组(140.58 \pm 17.14 μm)相比无显著性意义($t=0.725, P<0.05$)。RP患者OCT图像与正常人OCT图像有较大差异,大部分患者厚度明显变薄,各层反射减弱。

3 讨论

RP是一种遗传性视网膜疾病,可以导致部分或全部视觉功能的丧失^[3]。迄今研究证实,大约有44个基因的变异与RP患者的视杆细胞功能损害相关,并能最终引起视杆细胞的退行性病变^[4]。因此,RP患者早期典型的临床表现为暗视觉的逐渐缺失,然后,随着主导明视觉和色视觉的视锥细胞外节膜盘结构的逐渐丢失,最终引起全部视觉的损害。临床研究和实验研究均表明,视细胞的退行性病变是导致RP患者视力严重损害的病理学基础^[5]。目前,OCT,ERG这两种检查方法相结合分析RP的相关报道很少。本研究从解剖形态学及功能评价角度出发,分析RP患者视网膜功能的变化,从而有助于RP早期诊断。

OCT是近年来眼底病临床应用较为广泛的一种非接触性、非损伤性、高分辨率的影像学检查技术,其轴向分辨率高达10 μm ,可更清楚的反映视网膜截面结构及玻璃体视网膜界面,不但可以对视网膜进行定性检查,也进行精确的定量检测^[6]。因此OCT可以在活体情况下对人眼视网膜各层组织进行观测,特别为黄斑区微细病变的诊断提供了较为准确的诊断依据^[7]。

RP组织病理学变化主要表现为视网膜神经上皮感光受体细胞消失,病变早期主要累及视杆细胞,后期视锥细胞也受累。视网膜胶质细胞和RPE细胞增殖,视网膜色素上皮细胞迁移进入视网膜组织。病变发展到一定阶段常导致黄斑囊样水肿、萎缩和变性^[8]。病变不同阶段及遗传类型不同,RP的病例特征也不尽相同,可表现为外核层变薄,感光细胞减少甚至消失,内节肿胀,外节缩短,内核层神经元水肿,神经细胞丧失而被神经胶质取代等。本组OCT观察的结果也有较大变化,如部分患者表现为视网膜反射减弱,厚度变薄可能与感光细胞及内层神经元减少或消失所致;视网膜黄斑部增厚,弱反射区增加可能与神经元水肿有关;部分患者视网膜中低反射层消失而被异常增强的红黄反射相取代,可能由于内层视网膜神经元丧失后被神经胶质取代,Müller细胞增生与色素上皮相接触所致。本组OCT扫描观察结果与RP患者组织病理改变基本一致。

视网膜电图在RP患者视网膜功能评价中起着重要的作用。全视野ERG其特征性改变为闪光刺激记录不到RP患者的视网膜反应,表现为“熄灭型”,或者只能记录到“非常小”的波形。然而,在黄斑区局部视网膜功能的研究中,由于黄斑区是视力敏锐和感受颜色视觉的重要部位,其面积较小,全视野ERG对发现黄斑病变较不敏感。Dolan等^[9]认为大约30%视网膜功能异常之后全视野

ERG才能检测出异常,这种情况下,全视野ERG不能帮助早期诊断RP患者。本组全视野ERG观察结果显示患者组b波潜伏期与正常对照组相比显著延长且b波振幅与正常对照组相比显著降低。

mfERG克服了全视野ERG对于局限性视网膜病变视网膜功能测定敏感性不高的缺点,为我们提供了一种能客观、准确、快速、定量和敏感地记录后极部多个细小部位视网膜功能的新手段,在视网膜色素变性早期的诊断和病情追踪观察中具有重要意义。我们应用mfERG检查发现,RP患者反应密度均随着离心度增加而减少,与正常对照组比较,RP患者5个环的P1,N1波振幅密度均有明显下降($P<0.01$),其中黄斑区(第1环)呈降低反应,黄斑外区(第2~5环)呈较平坦反应。而且随着离心度的增加,降低的幅度也增加,而潜伏期的改变则主要发生于3~5环,说明周边区较中央区病变早而严重。这可能与RP主要病理改变在视网膜外层,由赤道部向中周部与后极部发展,中心部发展较缓慢有关。

综上所述,在对RP患者进行检查的过程中,采用全视野ERG,mfERG与OCT结合的方法既能反映视网膜功能的变化,同时又能从形态及组织病理方面对RP患者的视网膜结构特别是黄斑区域进行精确的观察,可起到类似活体组织观察的作用,为揭示RP的病理机制、寻求最佳治疗方案提供参考。

参考文献

- 1 龙时先,江福钊,吴德正,等. 视网膜色素变性的多焦视诱发电位及其与视野的比较. 眼科学报 2006;22(2):76-79
- 2 Lai TY, Chan WM, Lai RY, et al. The clinical applications of multifocal electroretinography: a systematic review. *Surv Ophthalmol* 2007;52(1):61-96
- 3 Cronin T, Leveillard T, Sahel JA. Retinal degeneration: from cell signaling to cell therapy; pre-clinical and clinical issues. *Curr Gene Ther* 2007;7(5):121-129
- 4 梁文章,梁勇. 视网膜色素变性致病基因研究概况. 广东医学 2010;31(6):791-793
- 5 Shintani K, Shechtman DL, Gurwood AS. Review and update: current treatment trends for patients with retinitis pigmentosa. *Optometry* 2009;80(7):384-401
- 6 Chan A, Duker JS, Ishikawa H, et al. Quantification of photoreceptor layer thickness in normal eyes using optical coherence tomography. *Retina* 2006;26(6):655-660
- 7 黄丽娜. 光学相干断层成像术的临床应用. 广州:新世纪出版社 2002:9-17
- 8 Busskamp V, Duebel J, Balya D, et al. Molecular chaperones and photoreceptor function. *Prog Retin Eye Res* 2008;27(4):434-449
- 9 Dolan FM, Parks S, Hammer H, et al. The wide field multifocalelectroretinogram reveals retinal dysfunction in early retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 2002;86(4):480